

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-59638

(43)公開日 平成8年(1996)3月5日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 07 D 271/06  
A 61 K 31/41  
31/415  
31/42  
31/425

識別記号 執内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数8 OL (全26頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平6-202503

(22)出願日

平成6年(1994)8月26日

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 新形 邦宏

埼玉県上尾市中分2丁目287

(72)発明者 高橋 工

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ  
一筑波210号

(72)発明者 丸山 龍也

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ  
一筑波311号

(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

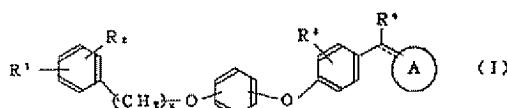
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なヘテロ環誘導体又はその塩

(57)【要約】

【構成】 下記一般式(I)で示されるヘテロ環誘導体  
又はその塩

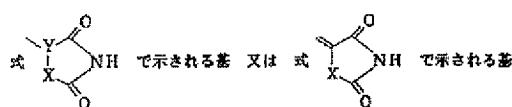
【化1】



(上式中の各記号は、各々下記の意味を有する。

A環基：イミダゾリル基、テトラゾリル基、

【化2】



— : 単結合又は二重結合

R<sup>1</sup> : 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキカルボニル基、式—CH<sub>2</sub>—NHCONH—COOR

で示される基又は式—CH=N—OHで示される基、  
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> : 同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子、R<sup>4</sup> : 水素原子又は水酸基、R<sup>5</sup> : 水素原子又は低級アルキル基、X : 酸素原子、硫黄原子又は式—NH—  
で示される基、Y : 水素原子又は

【化3】



で示される基、n : 0又は1)

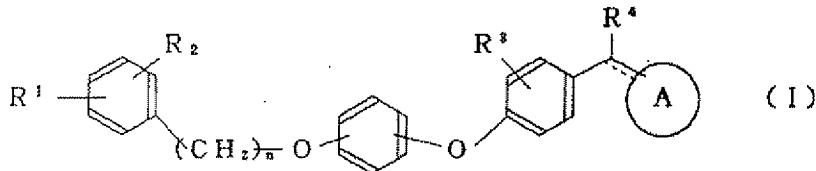
【効果】 インスリン感受性増強作用に基く血糖低下作用を有し、抗糖尿病剤等として有用である。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で示されるヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

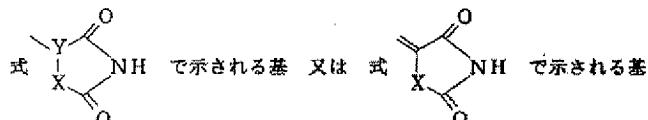


(上式中の各記号は、各々下記の意味を有する。

A環基：イミダゾリル基、テトラゾリル基、

※【化2】

※10



— : 単結合又は二重結合

R<sup>1</sup> : 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、式-CH<sub>2</sub>-NHCONH-COOR'で示される基又は式-CH=N-OHで示される基、  
R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> : 同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子、

R' : 水素原子又は水酸基、

R<sup>5</sup> : 水素原子又は低級アルキル基、

X : 酸素原子、硫黄原子又は式-NH-で示される基、

Y : 氮素原子又は

【化3】



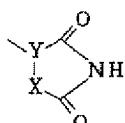
で示される基、

n : 0又は1)

【請求項2】 A環基がテトラゾリル基である請求項1記載のヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】 A環基が式

【化4】



で示される基であり、Xが酸素原子であり、且つYが窒素原子である請求項1記載のヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】 R<sup>1</sup> が水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、式-CH<sub>2</sub>-NHCONH-COO R'で示される基又は式-CH=N-OHで示される基である請求項1乃至3のいずれか1項記載のヘテロ環誘導体又はその塩。

※【化2】

※10

【請求項5】 R<sup>1</sup> がトリフルオロメチル基である請求項4記載のヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項6】 2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項7】 5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]テトラゾール又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項8】 2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬、特に血糖低下剤（インスリン感受性増強剤）として有用な新規なヘテロ環誘導体及びその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、糖尿病の治療剤として臨床上使用されている合成血糖低下剤はスルホニルウレア剤とビグアナイド剤である。しかし、ビグアナイド剤は、乳酸アシドーシスを惹起するので、その適用に制限があり、稀にしか用いられていない。一方、スルホニルウレア剤は、血糖低下作用が確実で副作用も非常に少いが、ときとして低血糖症を引き起こすことがあり、使用に当り充分な注意を払う必要があった。

【0003】 近年に至り、末梢組織におけるインスリン感受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感受性増強剤が上記合成血糖低下剤に代りうるものとして注目されている。

【0004】 このような情況下、本発明者等は、先にビスオキサ又はチアゾリジン誘導体に優れたインスリン感

受性増強作用を有することを見出し、特許出願した〔国際公開93/03021号パンフレット(1993)参照(以下、引例1と略記する。)〕。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来、上記の如く種々の研究がなされてきたが、現在においてもなお、優れた新規インスリン感受性増強剤の創製は、医療上の重要な課題である。

【0006】本発明者等は、インスリン感受性増強作用\*

【0009】(上式中の各記号は、各々下記の意味を有する。)

【0010】A環基：イミダゾリル基、テトラゾリル基、

— : 単結合又は二重結合

【0012】R<sup>1</sup>：水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシリ基、低級アルコキシカルボニル基、式—CH<sub>2</sub>—NHC(=O)NH—COOR<sup>3</sup>で示される基又は式—CH=N—OHで示される基、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>：同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子、

R<sup>4</sup>：水素原子又は水酸基、

R<sup>5</sup>：水素原子又は低級アルキル基、

X：酸素原子、硫黄原子又は式—NH—で示される基、

Y：窒素原子又は

【0013】

【化7】

【0014】で示される基、

n: 0又は1

本発明化合物は、前記引例1記載の化合物が連結基を介し、その双方にヘテロ環基が結合したビス体であるのに對し、連結基を介し、その片方にヘテロ環基(一般式(I)中のA環基)が結合し、他の方には非環基(一般式(I)中のR<sup>1</sup>)が結合している点に化学構造上の特徴を有する新規化合物である。

【0015】以下、本発明化合物につき詳述する。

【0016】なお、本明細書の一般式の定義において

\*を有する新規化合物について銳意研究した結果、本発明を完成了。

【0007】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、下記一般式(I)で示される新規なヘテロ環誘導体に関する。

【0008】

【化5】

4

※基、

【0011】

【化6】

「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分歧状の炭素鎖を意味する。

【0017】従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、ネオベンチル基、tert-ベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基、1-エチル-2-メチルブチル基等が挙げられ、又、「ヒドロキシ低級アルキル基」は上記「低級アルキル基」の任意の1又は2個以上の水素原子が水酸基で置換された基を意味する。

【0018】また、「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソベンチルオキシ基、tert-ベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、2-メチルブトキシ

50

基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

【0019】「低級アルコキカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、ネオベンチルオキシカルボニル基、tert-ベンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルコールと、カルボキシ基とでエステル形成された基が挙げられる。

【0020】「ハロゲン原子」としては具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0021】本発明化合物(I)中、オキサジアゾリジン環を有する化合物は、その環に酸性プロトンを有するので、塩基との塩を形成しうる。本発明には、化合物(I)の製薬学的に許容される塩が含まれ、かかる塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムなどの三価金属などの無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチンなどの有機塩基との塩が挙げられる。

【0022】本発明化合物のA環基の種類によっては互変異性体が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合あるいは不齊炭素原子を有する場合があり、それらの存在に基づき幾何異性体や光学異性体が存在する。本発明には、これら異性体の単離されたもの及び混合物の全てが含まれる。

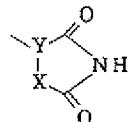
【0023】更に、本発明化合物(I)やその塩は、水和物、各種の溶媒和物として、或いは結晶多形の物質として単離される場合があり、本発明にはこれら水和物、エタノール和物などの製薬学的に許容される種々の溶媒

和物あるいは結晶多形の物質も含まれる。

【0024】本発明化合物中、特に好ましい化合物としては、A環基がテトラゾリル基又は式

【0025】

【化8】



【0026】で示される基(X:酸素原子、Y:窒素原子)である化合物が挙げられ、更に好ましい化合物としてはR<sup>1</sup>が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、式-CH<sub>2</sub>-NHCONH-COOR<sup>1</sup>で示される基又は式-CH=NH-OHで示される基である化合物が挙げられ、中でもR<sup>1</sup>がトリフルオロメチル基である化合物が好ましい。

【0027】更に至適な化合物としては、以下の化合物が例示される。

【0028】(1)2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

【0029】(2)5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]テトラゾール又はその製薬学的に許容される塩。

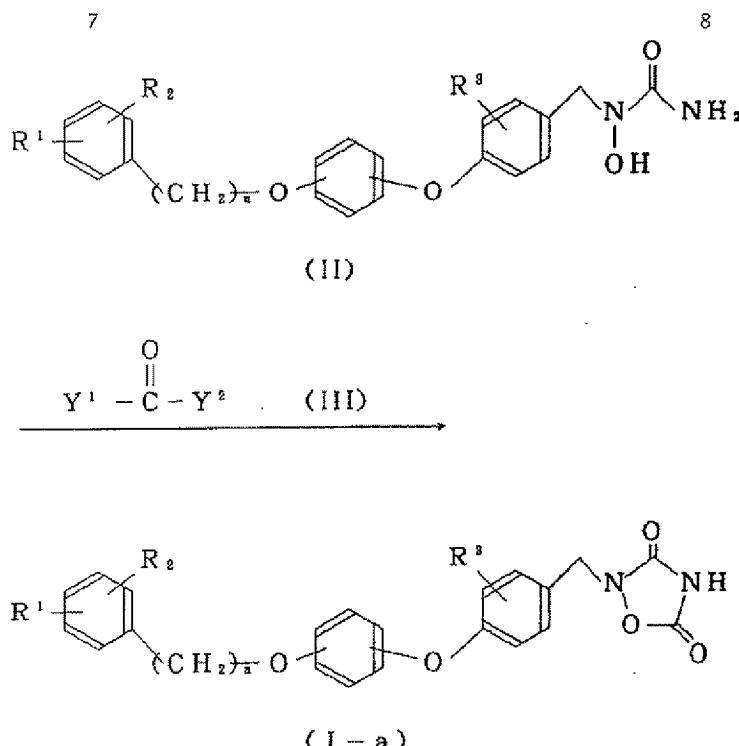
【0030】(3)2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

【0031】(製造法)本発明化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して合成できる。以下にその代表的な製法を例示する。

【0032】第1製法

【0033】

【化9】



〔0034〕(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $n$  は前記の意味を有し、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は同一又は異って、ハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基又はアリールオキシ基を意味する。)

本発明化合物(Ⅰ)中、オキサジアゾリル基を有する化合物(Ⅰ-a)は一般式(Ⅱ)で示される(*N*-カルバモイル-*N*-ヒドロキシアミノメチル)誘導体と、一般式(Ⅲ)で示されるカルボニル化合物とを反応させることにより製造できる。

【0035】ここに、化合物Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>が示すハロゲン原子としては前記のものが挙げられ、アルコキシ基としては特に低級アルコキシ基のみに限定されるものではないが、通常メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基が用いられる。アリールオキシ基、アラルキルオキシ基は、芳香族炭素環オキシ基、芳香族炭素環アルコキシ基であれば特に限定されないが、フェノキシ基あるいはベンジルオキシ基などが一般的である。

【0036】反応は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン（モノグリム）、ビス（2-メトキシエチル）エーテル（ジグリム）、メタノール、エタノール、セロソルブ（商品名：2-エトキシエタノール）、メチ

ルセロソルブ（商品名・2-メトキシエタノール）、ジメチルスルホキシド、スルホラン等反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物（II）とこれに対し等モル乃至過剰モルの化合物（III）とを、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の存在下、0℃乃至150℃の温度条件下に行うのが有利である。

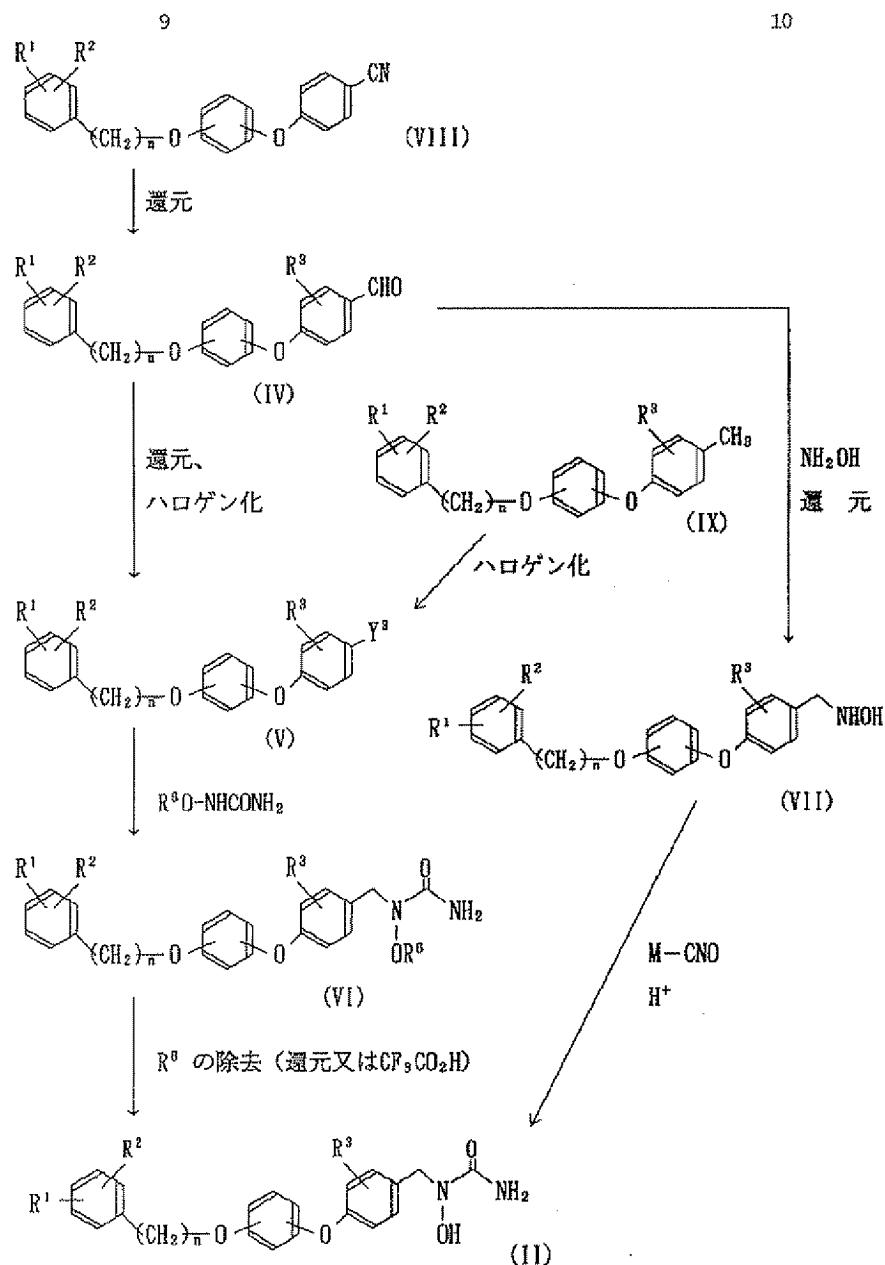
30 【0037】なお、原料化合物(II)は、下記反応式で示されるように、

1) 対応するベンズアルデヒド化合物(IV)を還元、ハロゲン化してハログノメチル化合物(V)とし、これに保護ヒドロキシ尿素を反応させて、得られるN-保護ヒドロキシ-N-カルバモイルアミノメチル化合物(VI)から保護基を除去するか、または

2) 対応するベンズアルデヒド化合物(IV)とヒドロキシルアミン及び還元剤との還元的アミノ化により得られるヒドロキシアミノメチル化合物(VIII)に酸触媒存在下40 シアン酸又はイソシアン酸を反応させることにより容易に入手できる。

[ 0 0 3 8 ]

〔乙10〕



【0039】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $n$ は前記の意味を有し、 $Y^3$ はハロゲン原子を、 $R^6$ は容易に除去できる水酸基の保護基を、Mはアルカリ金属を意味する。)

ここに、ハロゲン原子やアルカリ金属は前記のものを意味し、水酸基の保護基としてはベンジル基、p-メトキシベンジル基の如きアルキル基、tert-ブチル基の如き低級アルキル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基の如きアシル基など容易に除去できる水酸基の保護基が挙げられる。

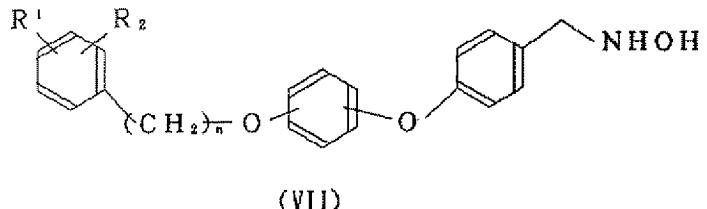
【0040】各工程の反応は常法を適用して実施することができる。例えば、ベンズアルデヒド化合物(IV)か

らハロゲノメチル化合物(V)を製造する反応は、好ましくはメタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類やこれらの混合溶媒など反応に不活性な有機溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなど $-CH_2O$ より $-CH_2OH$ を製造する際常用される還元剤を用いて還元し、これにハロゲン化水素などのハロゲン化剤を作用させることにより行なわれる。また、化合物(V)より $N-$ (保護ヒドロキシ) $-N-$ カルバモイルアミノメチル化合物を製造する反応は、ジメチルホルムアミドなどN-アルキル化反応で常用の反応に不活性な有機溶媒中、好ましくは水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどのN-アルキル化反応で常用の塩基の存在下に化

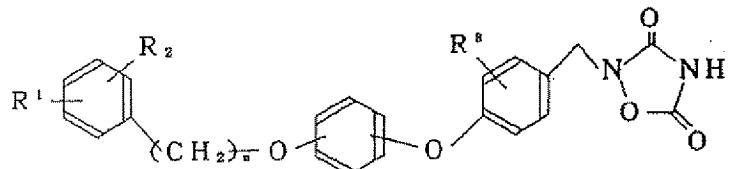
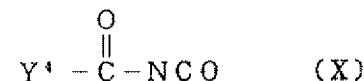
11

合物(V)と保護ヒドロキシ尿素とを作用させることにより行なわれる。さらに、保護基の脱離は、保護基の種類によって異なるが、トリフルオロ酢酸など水酸基保護基脱離に常用される酸で処理するか、ベンジル基などの保護基のときはPd-Cなどの触媒下接触還元するなど還元によって保護基を脱離させる。

【0041】また、化合物(IV)からヒドロキシアミノメチル化合物(VII)を製造する反応は、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類などの有機溶媒又は水あるいはこれらの混合溶媒など反応に不活性な溶媒中、必要により酢酸ナトリウム、p-トルエンスルホン酸などの触媒の存在下に、また必要により共沸脱水装置や脱水剤を用いて、化合物(IV)とヒドロキシルアミン又はその塩とを作用させ、生成するヒドロキシミノアルキル基をボラン-ビリジン錯体、水素化ホウ素ナトリウム等還元的アミノ化に常用される還元剤により還元することによって行なわれる。ヒドロキシミノアルキル基は特に単離せずに還元工程に付すことができる。\*



(VII)



(I-a)

【0046】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは前記意味を有し、Y<sup>4</sup>はハロゲン原子又はアルコキシ基を、Y<sup>5</sup>及びY<sup>6</sup>は同一又は異なってハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基又はアリールオキシ基を意味する。)

本発明化合物(I-a)は、対応するヒドロキシアミノメチル化合物(VII)を原料として、これに一般式(X)で示されるイソシアナート類(X)又はN-アシル酸イ

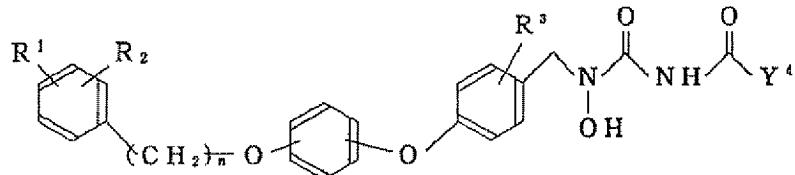
ミド類(XI)を作用させることによって製造することもできる。

【0047】ここにハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基やアリールオキシ基としては前記のものが挙げられる。

【0048】反応は、原料化合物の種類によって異なるが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチル

13

スルホキシドなどの有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒など反応に不活性な溶媒中、化合物(XVII)とこれに対し等モル乃至過剰モルの化合物(X)又は(XI)を用い、必要により炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基\*



(XIII)

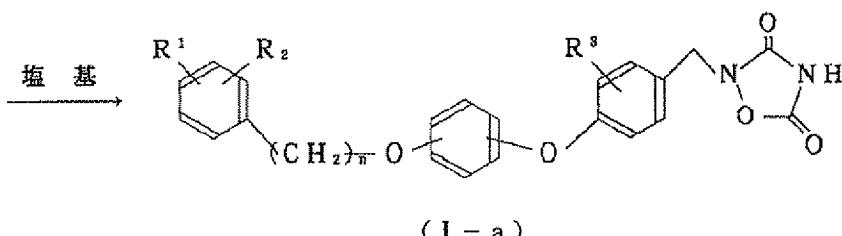
14

\*の存在下、冷却下乃至室温下に行われ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液で処理して製造される。

【0049】第3製法

【0050】

【化12】



(I-a)

【0051】(式中、R¹、R²、R³、n及びY⁴は前記の意味を有する)

本発明化合物(I-a)は、対応するN-ヒドロキシ-N-アシルアミノカルボニルアミノメチル化合物(XII)を塩基で処理して環化することによっても製造できる。

【0052】ここに用いられる塩基は第2製法に用いられる塩基であり、化合物(XII)は第2製法において塩基の非存在下に化合物(XVII)と(X)とを作用させること※

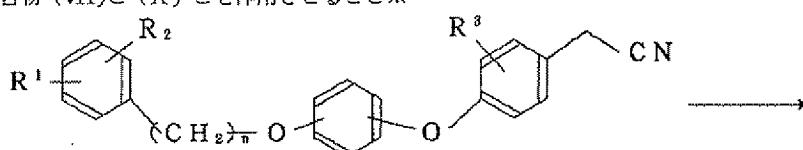
※によって製造されるものであって、いわば第2製法の中間体である。

【0053】従って、塩基処理の反応は第2製法と同様である。

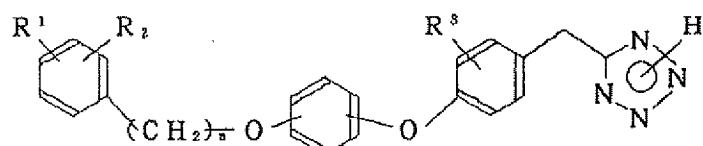
【0054】第4製法

【0055】

【化13】



(XIII)



(I-b)

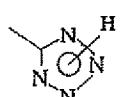
【0056】(式中、R¹、R²、R³及びnは前記の意味を有する)

一般式(I-b)で示されるテトラゾール誘導体は、一般式(XIII)で示されるモノニトリル誘導体から、シアノ基をテトラゾリル基に変換する周知の反応によって製造される。

【0057】シアノ基を

【0058】

【化14】



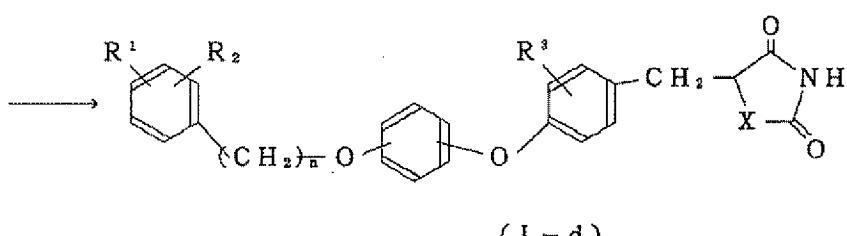
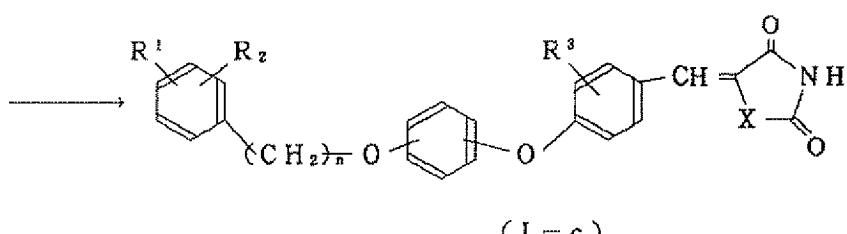
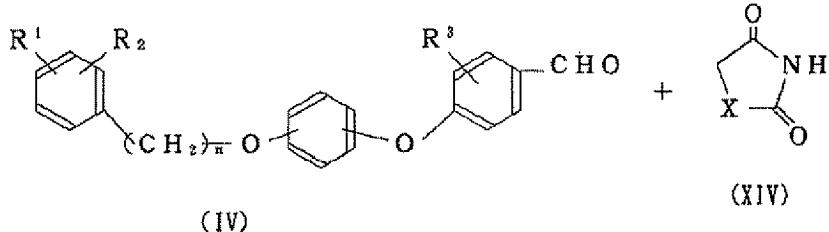
15

【0059】に変換する反応は、たとえばニトリル誘導体(XIII)とアジ化ナトリウム、塩化アンモニウムをジメチルホルムアミドを溶媒として加熱することにより行なわれる。

\*

16

\*【0060】第5製法  
【0061】  
【化15】



【0062】(反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X及びnは前記の意味を有する。)

一般式(I-c)で示されるヘテロ環誘導体は、一般式(IV)で示されるベンズアルデヒド化合物と式(XIV)で示されるチアゾリジン又はオキサゾリジン誘導体とを反応させる一般的な縮合反応(Knoevenagel縮合)により製造される。

【0063】また一般式(I-d)で示されるヘテロ環誘導体は化合物(I-c)を還元することにより製造される。

【0064】縮合反応は酢酸-ビペリジン混合物、β-アラニン、アルミナ、四塩化チタン、四塩化スズ、三フッ化ホウ素、フッ化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸アンモニウム、ナトリウムエトキシド、カリウムチーブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ベンチルアミン、ビリジン等の塩基の存在下、エタノール、メタノール等のアルコール、テトラヒドロフ

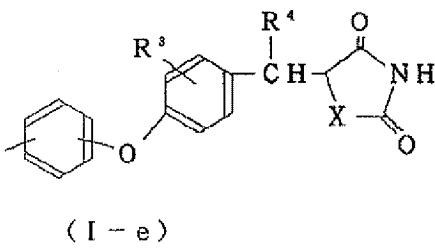
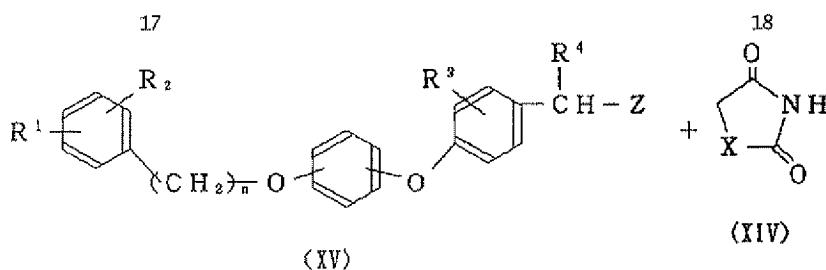
ラン、ジエチルエーテル、メチレンクロライド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、酢酸、プロピオン酸、酪酸等の有機溶媒や水あるいはこれらの混合溶媒中で化合物(IV)と化合物(XIV)とをほぼ等モル又は2倍モルあるいは一方をその化学当量よりもやや過剰量として使用し、室温乃至加熱下、好ましくは加熱下に行なうのが好適である。

【0065】本発明の化合物(I-d)を製造する反応は炭素-炭素二重結合の還元反応であり、バラジウム-炭素等を触媒とする水素化反応、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化物による還元反応等が選択される。金属水素化物による還元反応としては溶媒にジメチルイミダゾリジノン、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム等が好適であり反応温度は通常加熱下で行われる。

【0066】第6製法

【0067】

【化16】



【0068】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X及びnは前記の意味を有し、Zはハロゲン原子を意味する。)

一般式(I-e)で示される本発明化合物は、一般式(XV)で示されるハロゲン化合物と一般式(XIV)のオキソゾリジン又はチアゾリジン化合物とを反応させることにより製造できる。

【0069】ここにハロゲン原子としては、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等が挙げられる。

【0070】反応は、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物(XV)に対し化合物(XIV)をほぼ等モルもしくは2倍モ\*

ル、又はいずれか一方をその化学当量よりもやや過剰量用い、n-ブチルリチウム、マグネシウムメチルカルボネート、リチウムジイソプロピルアミド、ポタシウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基の存在下で化合物(XIV)を活性メチレン化合物となして実施するのが有利である。

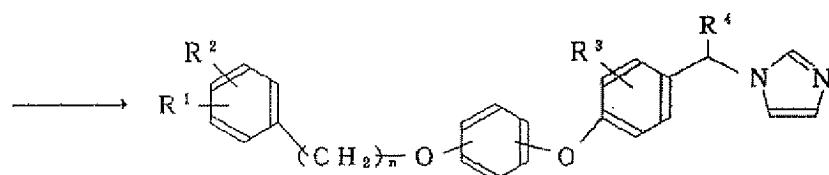
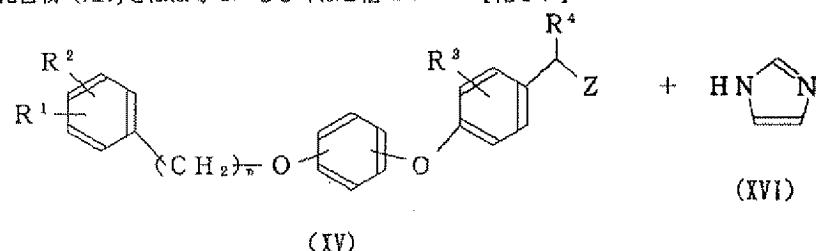
【0071】反応温度は塩基の種類等反応条件によって異なるが、通常-78°C~100°Cで行なわれる。

【0072】反応時間は反応条件を考慮して適宜設定される。

【0073】第7製法

【0074】

【化17】



【0075】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Z及びnは前記の意味を有する。)

一般式(I-f)のイミダゾール誘導体は、一般式(XVI)で示されるハロゲン化合物とイミダゾール(XVI)とを反応させることにより製造できる。

【0076】反応は、ジメチルホルムアミド、エタノール、アセトン、ジオキサン、イソプロパノール、2-ブタノン、テトラヒドロフランなど反応に不活性な有機溶媒あるいは、これらの混合溶媒中、一般的には3~10倍モルのイミダゾールを用いて加熱反応させ、通常のア

19

ミンのアルキル化反応と同様に処理することにより入手することが出来る。

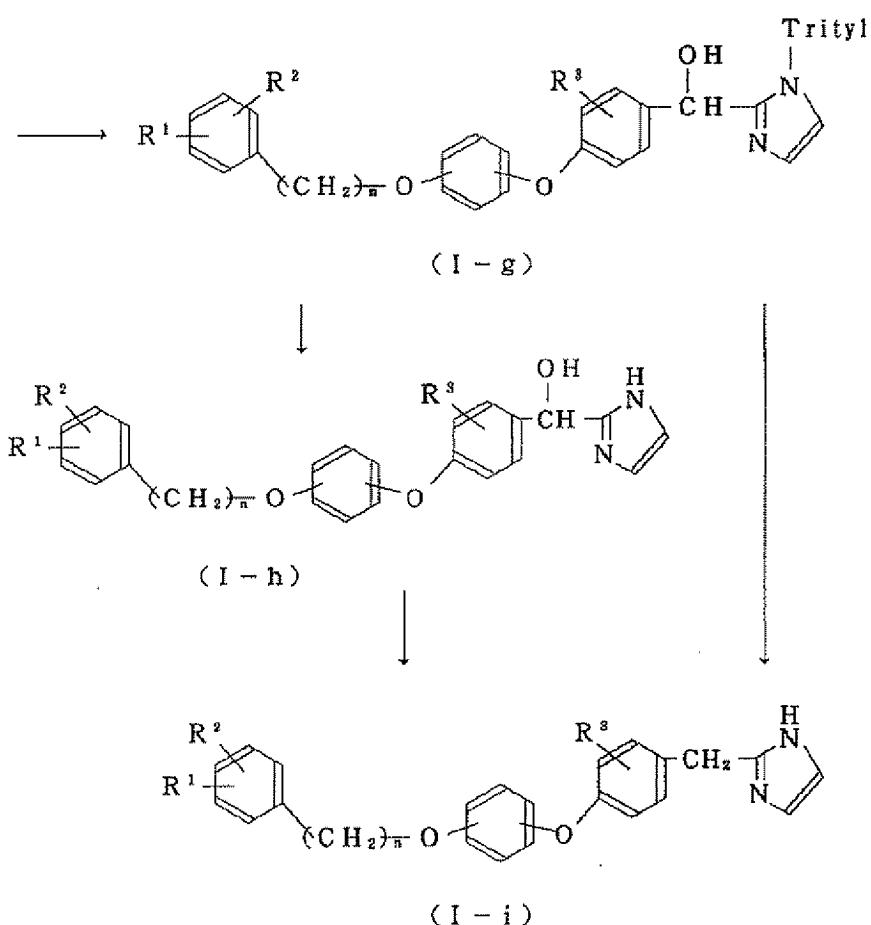
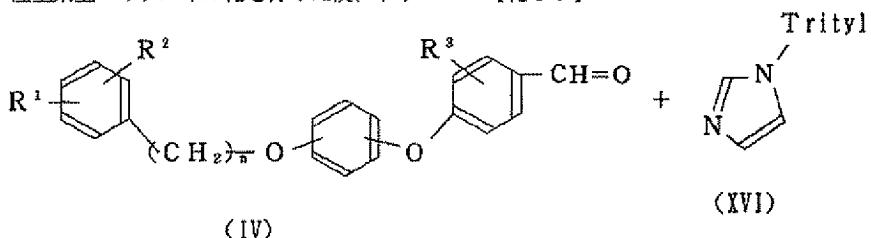
【0077】より有利にはN-保護イミダゾールを等モル用いて3-位窒素上へのアルキル化を行った後、トリベ

20

\* チル基又はアセチル基などの保護基を除去する方法によ  
っても製造することが出来る。

[0078]

【化 18】



〔0079〕(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは前記の意味を有し、Tritylはトリチル基を意味する。)一般式(I-g)で示される化合物は、一般式(IV)で示されるアルデヒト誘導体と一般式(XVI)で示されるトリチル基などで保護されたイミダゾール誘導体とを反応させることにより製造できる。

【0080】反応は、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物

(XVI)に対し化合物 (XV) をほぼ等モルもしくは2倍モル、又はいすれか一方をその化学当量よりもやや過剰量用い、n-ブチルリチウム、マグネシウムメチルカーボネート、リチウムジイソプロピルアミド、ポタシウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基の存在下で化合物 (XVI)のイミダゾール誘導体の2-位にアニオンを発生させた後実施するのが有利である。

【0081】反応温度は塩基の種類等反応条件によって異なるが、通常-78°C~100°Cで行なわれる。

21

【0082】反応時間は反応条件を考慮して適宜設定される。

【0083】一般式(I-h)で示される本発明化合物は、(I-g)をトリチル基を脱保護する一般的な手法により、例えば90%酢酸；加温、トリフルオロ酢酸等で処理することにより製造出来る。

【0084】一般式(I-i)で示される本発明化合物は、化合物(I-h)をプロトン酸とトリエチルシラン等の還元反応により水酸基を還元することにより又は化合物(I-g)をトリフルオロ酢酸とトリエチルシランで処理することにより水酸基の還元とトリチル基の脱保護を同時にを行うことにより製造することも出来る。

#### 【0085】その他の製造法

本発明化合物は、その構造中、エーテル構造、アミド構造、イミノ構造等を有しており、前述したエーテル化、アミド化、N-アルキル化、還元的アミノ化及び脱エステル化などの常法を適用して製造しうるものである。

【0086】このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、各種溶媒和物などとして単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、通常の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

【0087】単離精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

【0088】互変異性体や幾何異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。

【0089】また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法〔例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステロマー塩に導き、光学分割する方法等〕により立体化学的に純粹な異性体に導くことができる。

#### 【0090】

【発明の効果】本発明化合物(I)及びその塩などは、インスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し、低毒性であり、副作用の少ない糖尿病殊に非インスリン依存型真性糖尿病(II型)や糖尿病の各種合併症の予防治療剤、インスリンとの併用薬剤などとして有用である。

【0091】本発明のインスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用は以下の試験法によって確認されたものである。

#### 【0092】血糖低下活性

4-5wの雄性kkマウスを日本クレア(株)より入手した。動物は高カロリー食(CMF、オリエンタル酵母(株))で個別飼育し体重40gのものを用いて試験した。

【0093】血糖値の測定は尾静脈より10μlの血液を採取し、0.33Nの過塩素酸100μlで除蛋白

22

後、遠心分離を行い上澄相のグルコースをグルコースオキシダーゼ法を用いて測定した。血糖が200mg/dl以上の動物6匹を1群として試験に供した。

【0094】薬剤は0.5%メチルセルロースに懸濁し4日間毎日経口投与を行なった。薬剤投与前および5日目に尾静脈より血液を採取し上記の方法により血糖を測定した。

【0095】一般式(I)で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

【0096】本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年令や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で1~2000mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

【0097】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0098】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、潤滑剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0099】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さ

10

20

30

40

50

らに等張化剤、防腐剤、潤滑剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通して濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

## 【0100】

【実施例】以下実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

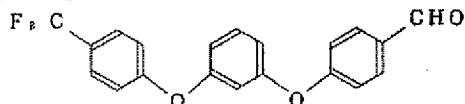
10

【0101】なお、出発原料物質にも新規物が含まれており、その製造例も参考例として付記する。

## 【0102】参考例1

## 【0103】

## 【化19】



【0104】3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノール6gを無水炭酸カリウム3.3g、4-フルオロベンズアルデヒド3.0g、ジメチルスルホキシド20m1と共に100°Cで10時間加熱攪拌した。反応終了後、水40m1、ベンゼン80m1を加えて分液し、有機層を水洗後、クロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド6gを得た。

【0105】質量分析値(m/z): 358(M<sup>+</sup>)  
核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
 $\delta$ : 6.79(1H, t), 6.88-6.90(2H, m), 7.09-7.11(4H, m), 7.40(1H, t), 7.60(2H, d), 7.87(2H, d), 9.94(1H, s)

上記参考例1と同様にして、参考例2~8の化合物を合成した（化学構造式、化学名及び理化学的性状は後記表1及び2に掲記する。）。

## 【0106】実施例1

a) 参考例1で得た、4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド6g、酢酸アンモニウム2.0g、塩酸ヒドロキシルアミン1.8g、水10m1をメタノール50m1と共に室温で2時間攪拌した後、30分間加熱還流した。反応終了後、減圧下メタノールを留去し、酢酸エチル50m1、水20m1を加えて分液した。有機層を集め減圧留去した後、クロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデキシム4.0gを得た。

\* 【0110】分解点: 160°C 水

元素分析値(C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>Naとして)

C(%) H(%) N(%) F(%)

\* 【0107】得られた4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデキシム3.0gをエタノール30m1に溶解し、ビリジン-ボラン1.2gを加えた後、氷冷却下4N-塩酸12m1を滴下した。室温に4時間放置した後、水酸化ナトリウム水を加えてアルカリ性とした後、メチレンクロリド50m1、水100m1を加えて分液した。有機層を集めクロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、N-[4'-(3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ)ベンジル]ヒドロキシルアミン2.5gを得た。

【0108】質量分析値(m/z): 374 [(M-H)<sup>+</sup>] (FAB/Neg)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
 $\delta$ : 4.02(2H, s), 6.70(1H, d), 6.74-6.81(2H, m), 7.01(2H, d), 7.06(2H, d), 7.28-7.34(3H, m), 7.57(2H, d)

b) 上記a)で得たN-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]ヒドロキシルアミン1.5gをテトラヒドロフラン30m1に溶解し、氷冷却下エトキシカルボニルイソシアネート0.7gを添加した。30分間放置した後、N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。2時間室温に放置した後、6N-塩酸を加えて酸性化し、酢酸エチル30m1を加えて分液した。有機層を集め減圧にて乾固し、残渣をクロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル] -1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン1.0gを得た。

【0109】融点: 34-36°C

質量分析値(m/z): 443 [(M-H)<sup>+</sup>] (FAB/Neg)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 4.78(2H, s), 6.73-6.82(3H, m), 7.01(2H, d), 7.07(2H, d), 7.31-7.34(3H, m), 7.58(2H, d)

c) 上記b)で得た2-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル] -1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン0.8gを炭酸ナトリウム0.2g、水20m1と共に加熱し溶解した後、放冷後析出した結晶を濾取し、2-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル] -1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオンのナトリウム塩0.63gを得た。

25

理論値	56.66	3.03	6.01	12.22
実験値	56.49	3.03	6.07	12.26

質量分析値 (m/z) : 489 [(M+Na)<sup>+</sup>]FAB/Pos. 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) $\delta$ : 4.40 (2H, s), 6.7-7.45 (10H, m), 7.74 (2H, d)

実施例1と同様にして、以下の実施例2~8の化合物を得た。

【0111】実施例2

2-[4-[3-(3-フェノキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

原料化合物: 4-[3-(3-フェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

質量分析値 (m/z) : 375 (M-1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1, TMS内部標準)

 $\delta$ : 4.78 (2H, s), 6.68-6.77 (3H, m), 6.99-7.04 (4H, m), 7.12 (1H, t), 7.25-7.36 (5H, m)

実施例3

2-[4-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

原料化合物: 4-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

融点: 119-125°C MeOH-ether

質量分析値 (m/z) : 405 (M-H)<sup>+</sup>核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 0.1H<sub>2</sub>Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値	63.33	4.21
実験値	63.03	4.18

質量分析値 (m/z) : 433 (M-1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1, TMS内部標準)

 $\delta$ : 3.91 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.60 (1H, t), 6.82-6.86 (2H, m), 6.99-7.02 (4H, m), 7.32-7.36 (3H, m), 7.97 (2H, d)

実施例6

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.69	4.65
実験値	67.79	4.60

質量分析値 (m/z) : 390 (MH<sup>+</sup>) FAB/Pos.

s.

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) $\delta$ : 4.77 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=2.44 and 8.54 Hz), 6.67 (1H, t, J=2.44 Hz), 50

26

\* 準

 $\delta$ : 4.77 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.65 (1H, m), 6.72-6.77 (2H, m), 7.03-7.12 (4H, m), 7.36-7.43 (5H, m), 10.56 (1H, s), 12.45 (1H, br s)

実施例4

2-[4-[3-(4-ニトロフェニル)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

原料化合物: 4-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

質量分析値 (m/z) : 420 (M-1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1, TMS内部標準)

 $\delta$ : 4.80 (2H, s), 6.75 (1H, m), 6.84-6.90 (2H, m), 7.02-7.05 (4H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 8.18-8.21 (2H, m), 9.60 (1H, br s)

実施例5

4-[3-[4-[3-(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]安息香酸ブチル

原料化合物: 4-[3-(4-ホルミルフェノキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

融点: 93-95°C

※

※ 2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

原料化合物: 4-[3-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

融点: 117-118°C

※

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.69	4.65
実験値	67.79	4.60

質量分析値 (m/z) : 390 (MH<sup>+</sup>) FAB/Pos.

s.

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) $\delta$ : 4.77 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=2.44 and 8.54 Hz), 6.67 (1H, t, J=2.44 Hz), 50

6.81 (1H, dd, J=2.44 and 7.93 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.55 Hz), 7.27-7.43 (8H, m), 12.43 (1H, br s)

実施例7

2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジ

27

アゾリジン-3, 5-ジオン

原料化合物: 4-[3-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

元素分析値 ( $C_{23}H_{17}N_2O_5F_3$  として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 60. 27	3. 74	6. 11
実験値 60. 48	3. 68	6. 02

質量分析値 ( $m/z$ ): 459 ( $M+H$ )<sup>+</sup> FAB (P o s.)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) 10

$\delta$ : 4. 78 (2H, s), 5. 22 (2H, s), 6. 58-6. 61 (1H, m), 6. 68-6. 70 (1H, m), 6. 80-6. 84 (1H, m), 7. 01 (2H, d,  $J=8. 55$  Hz), 7. 28-7. 33 (1H, m), 7. 35 (2H, d,  $J=8. 55$  Hz), 7. 64 (2H, d,  $J=7. 93$  Hz), 7. 75 (2H, d,  $J=7. 93$  Hz), 12. 44 (1H, b r s)

実施例8

2-[4-[3-(4-メチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン

原料化合物: 4-[3-(4-メチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

融点: 87-89°C

元素分析値 ( $C_{22}H_{18}N_2O_5$  として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 67. 69	4. 65	7. 18
実験値 66. 71	4. 69	7. 19

質量分析値 ( $m/z$ ): 391 ( $M^+ + 1$ )<sup>+</sup> FAB (P o s.)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2. 29 (3H, s), 4. 76 (2H, s), 6. 56-6. 58 (1H, m), 6. 69-6. 72 (2H, m), 6. 96 (2H, d,  $J=7. 93$  Hz), 7. 04 (2H, d,  $J=8. 54$  Hz), 7. 20 (2H, d,  $J=8. 54$  Hz), 7. 33-7. 37 (3H, m), 7. 37 (1H, b r s)

実施例9

4-[3-[4-[3-(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-\*)

元素分析値 ( $C_{22}H_{18}O_5F$  として)

C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値 66. 67	4. 20	0	15. 82
実験値 66. 70	4. 18	0	15. 80

質量分析値 ( $m/z$ ): 360 ( $M^+$ ) GC/MS核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) $\delta$ : 4. 48 (2H, d,  $J=5. 86$  Hz), 5. 1 50

28

\*オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]安息香酸メチル 3.4 g のメタノール 30 m l と水 10 m l の溶液に水酸化リチウム-水和物

1. 34 g を加えた。反応混合物を室温下一晩攪拌した後、1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸エチルで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール = 10 : 1) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで洗浄して、4-[3-[4-[3-(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]安息香酸 0. 24 g を得た。

【0112】融点: 160-164°C

元素分析値 ( $C_{22}H_{18}N_2O_7$  として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 62. 86	3. 84	6. 66
実験値 62. 73	3. 86	6. 39

質量分析値 ( $m/z$ ): 419 [( $M-H$ )<sup>-</sup>] (FAB/Neg)核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 4. 74 (2H, s), 6. 72 (1H, t), 6. 79-6. 82 (2H, m), 6. 99-7. 02 (4H, m), 7. 31-7. 36 (3H, m), 8. 02 (2H, d)

実施例10

a) 4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド 5. 0 g のエタノール 50 m l 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0. 79 g を少しづつ加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (17 : 3) 溶出部より、1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール 4. 2 g (收率 84%) を得た。

【0113】

29

d,  $J = 8, 30\text{Hz}$ ), 7. 40-7. 45 (1H, m), 7. 74 (2H, d,  $J = 8, 79\text{Hz}$ )  
 b) 1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール4. 5gの塩化メチレン90ml溶液に、氷冷塩化チオニル2. 97gとジメチルホルムアミド0. 1mlを加え、室温にて1時間30分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、粗ベンジルクロライド体4. 56gを得た。

## 【0114】

質量分析値 (m/z) : 377 (M<sup>+</sup>) GC/MS379 (M<sup>+</sup> + 2)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 4. 77 (2H, s), 6. 77-6. 80 (1H, m), 6. 83-6. 91 (2H, m), 7. 07\*

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> F<sub>2</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	68. 29	3. 82	3. 79	15. 43
実験値	68. 38	3. 82	3. 81	15. 42

質量分析値 (m/z) : 369 (M<sup>+</sup>) (GC/M S)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 4. 02 (2H, s), 6. 77-6. 78 (1H, m), 6. 83-7. 10 (2H, m), 7. 10 (2H, d,  $J = 8, 55\text{Hz}$ ), 7. 19 (2H, d,  $J = 9, 15\text{Hz}$ ), 7. 39 (2H, d,  $J = 8, 55\text{Hz}$ ), 7. 42-7. 47 (1H, m), 7. 74 (2H, d,  $J = 8, 54\text{Hz}$ )

d) 上記c) で得た4'-(3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ)ベンジルシアニド0. \*

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N, O<sub>2</sub> F<sub>2</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	61. 17	3. 67	13. 59	13. 82
実験値	60. 86	3. 79	13. 29	13. 60

質量分析値 (m/z) : 412 (M<sup>+</sup>) (EI)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 4. 28 (2H, s), 6. 73-6. 76 (1H, m), 6. 81-6. 88 (2H, m), 7. 05 (2H, d,  $J = 8, 30\text{Hz}$ ), 7. 18 (2H, d,  $J = 8, 30\text{Hz}$ ), 7. 31 (2H, d,  $J = 8, 30\text{Hz}$ ), 7. 38-7. 46 (1H, m), 7. 74 (2H, d,  $J = 8, 79\text{Hz}$ )

★

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N, O<sub>2</sub> F<sub>2</sub> Na + 0. 5H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	56. 89	3. 41	12. 64	12. 86

30

\* (2H, d,  $J = 8, 55\text{Hz}$ ), 7. 20 (2H, d,  $J = 8, 54\text{Hz}$ ), 7. 42-7. 49 (3H, m), 7. 74 (2H, d,  $J = 8, 54\text{Hz}$ )  
 c) 上記b) で得た粗4'-(3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ)ベンジルクロライド2. 45gをアセトニトリル(20ml)・水(3ml)に溶解し、シアノ化カリウム0. 41gとトリエチルベンジルアンモニウムクロリド100mgを加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)溶出部より、4'-(3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ)ベンジルシアニド2. 15g(収率90%)を得た。

## 【0115】

※54のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、アジ化ナトリウム0. 15g、塩化アンモニウム0. 12gを加え、130°C、24時間攪拌した。反応終了後、1N塩酸水溶液、クロロホルムを加えて分液した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒留去し、得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(95:5)溶出部より5-(4'-(3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ)ベンジル)テトラゾール0. 15gを得た。

## 【0116】融点: 95-99°C

★e) 上記d) で得た5-(4'-(3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ)ベンジル)テトラゾール4. 5gを炭酸ナトリウム水溶液に加熱、溶解し、冷却後晶出した結晶を濾取し乾燥し、5-(4'-(3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ)ベンジル)テトラゾールのナトリウム塩4. 2gを得た。

## 【0117】融点: 172°C

31

32

実験値 56. 97 3. 97 12. 56 13. 12

質量分析値 (m/z) : 457 [(M+Na)⁺] F \*準)

AB/Pos.

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3. 98 (2H, s), 6. 70-7. 41 (10H, m), 7. 73 (2H, d)

実施例10と同様にして参考例6を原料として以下実施例11を合成した。

【0118】実施例11

10

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]テトラゾール

原料化合物: 4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

質量分析値 (m/z) : 359 (M<sup>+</sup> + 1) F A B (Pos.)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> SF<sub>3</sub> として)

C (%) H (%) N (%) S (%) F (%)

理論値 60. 39 3. 08 3. 06 7. 01 12. 46

実験値 60. 41 3. 05 3. 07 7. 23 12. 38

質量分析値 (m/z) : 456 [(M-H)⁻] F AB/Neg

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 6. 77-7. 61 (12H, m), 7. 83 (1H, s), 8. 90 (1H, b s)

実施例13

実施例12で得た5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオン0. 2gを10% - バラジウム※30

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> SF<sub>3</sub> として)

C (%) H (%) N (%) S (%)

理論値 60. 13 3. 51 3. 05 6. 98

実験値 59. 89 3. 43 2. 93 6. 75

質量分析値 (m/z) : 458 [(M-H)⁻] F AB/Neg

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 3. 15 (1H, dd), 3. 49 (1H, d d), 4. 52 (1H, q), 6. 69-7. 34 (10H, m), 7. 58 (2H, d), 8. 11 (1H, b s)

実施例14

実施例10-C)で得られた粗ベンジルクロライド体

0. 8gをジメチルホルムアミド15mLに溶解し、イ★

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> F<sub>3</sub> として)

C (%) H (%) N (%) F (%)

理論値 67. 31 4. 18 6. 83 13. 89

実験値 67. 12 4. 19 6. 72 13. 94

質量分析値 (m/z) : 410 (M<sup>+</sup>) GC/MS 準)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 5. 18 (2H, s), 6. 74-6. 76 (1

δ: 4. 28 (2H, s), 5. 08 (2H, s), 6. 51-6. 55 (1H, m), 6. 61-6. 64 (1H, m), 6. 76-6. 81 (1H, m), 6. 97 (2H, d, J = 8. 30 Hz), 7. 20-7. 44 (8H, m)

実施例12

参考例1で得た4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド0. 9g, 2, 4-ジオキソチアゾリジン0. 4g、酢酸ナトリウム0. 2gを酢酸20mLと共に40時間加熱還流した後、室温に放冷却した。晶出した結晶を濾取し、メタノールより再結晶して5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオン0. 9gを得た。

【0119】融点: 153-154°C 酢酸

※炭素0. 1g、メタノール100mLと共に水素圧下に搅拌した。反応終了後、バラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去した。残渣をクロロホルムを溶離液としたカラムクロマトグラフィーに付し、5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン0. 1gを得た。

【0120】融点: resin

★ミダゾール1. 44gを加え、90°Cにて1時間搅拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(97: 3)溶出部より、1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]イミダゾール0. 81g(収率9.3%)を得た。

【0121】



35

8. 79 Hz), 7. 41 (2H, d, J = 8. 30 Hz), 7. 42 (1H, t, J = 8. 30 Hz), 7. 43 (2H, d, J = 8. 79 Hz), 11. 87 (1H, b r s)

## 実施例18

実施例17で得られた1-イミダゾリル-1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール0. 39 gのトリフルオロ酢酸10 m l溶液に、氷冷下、トリエチルシラン0. 21 3 gを加え、45°Cで14時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、炭酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(99: 1)溶出部より、2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]イミダゾリル0. 179 g(収率48%)を得た。

## 【0126】

元素分析値(C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 67. 31	4. 18	6. 83
実験値 66. 48	4. 11	6. 70

質量分析値(m/z): 410 (M<sup>+</sup>) (EI)核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3. 95 (2H, s), 6. 71-6. 73 (1H, m), 6. 79-6. 90 (4H, m), 7. 01 (2H, d, J = 8. 79 Hz), 7. 18 (2H, d, J = 8. 79 Hz), 7. 26 (2H, d, J = 8. 30 Hz), 7. 41 (1H, t, J = 8. 30 Hz), 7. 73 (2H, d, J = 8. 79 Hz), 1. 8 (1H, b r s)

## 実施例19

a) 1, 3-ビス(4-ホルミル-2-フルオロフェノキシ)ベンゼン5. 6 gのメタノール溶液(60 m l)に、ヒドロキシアミン・塩酸塩3. 1 g、酢酸ナトリウム3. 9 g、水5 m lを加え、12時間加熱還流する。室温まで自然放冷し、析出した結晶を濾過する。さらに、結晶を水(100 m l)、エタノール(50 m l)にて順次洗浄することにより、1, 3-ビス[2-フルオロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]ベンゼン5. 0 gを得た。

【0127】質量分析値(m/z): 384 (M<sup>+</sup>)  
核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 6. 71-6. 81 (4H, m), 7. 13-7. 64 (8H, m), 11. 38 (2H, b r)

b) 1, 3-ビス[2-フルオロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]ベンゼン5. 0 gのエタノール溶液(50 m l)に、アルゴン雰囲気下、0°Cに

10

36

て、ボラン・ビリジン錯体3. 9 m l、10%塩酸5 m lを加え、同温にて15分攪拌する。冷水20 m lを加え30分攪拌した後、溶媒で減圧留去する。残渣に飽和炭酸カリウム水20 m l、クロロホルム100 m lを加え、有機層を分液後、水層をクロロホルム(20 m l×3)で逆抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、3-フルオロ-4-[3-[2-フルオロ-4-ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキシルアミン2. 0 gの粗生成物を得た。

【0128】c) 3-フルオロ-4-[3-[2-フルオロ-4-ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキシルアミン2. 0 gのテトラヒドロフラン溶液(15 m l)に、アルゴン雰囲気下、0°Cにおいて、エトキシカルボニルイソシアナート1. 34 m lを加え30分攪拌する。次いで、1N水酸化ナトリウム水溶液2. 8 m lを加え、室温にて2時間攪拌する。溶媒を減圧留去した後、残渣に、1N塩酸1. 5 m l、酢酸エチル50 m lを加え、有機層分液後、水層を酢酸エチル(10 m l×3)で逆抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: メタノール=95: 5)にて精製することにより、1-[2-フルオロ-4-ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]-3-[2-フルオロ-4-[3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]ベンゼン700 mgを得た。

【0129】質量分析値(m/z): 456 [(M+H)<sup>+</sup>] FAB/Pos

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 4. 68 (2H, s), 6. 69-6. 75 (3H, m), 7. 20-7. 27 (3H, m), 7. 34-7. 39 (2H, m), 7. 46 (1H, d, J = 8 Hz), 7. 59 (1H, d, J = 12 Hz), 8. 16 (1H, s), 11. 41 (1H, b r)

## 実施例20

a) 1, 3-ビス(3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ)ベンゼン8. 0 gのメタノール溶液(50 m l)に、ヒドロキシアミン・塩酸塩4. 0 g、酢酸ナトリウム5. 1 g、水5 m lを加え、12時間加熱還流する。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸ナトリウム=2: 1)にて精製することにより、1, 3-ビス[3-クロロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]ベンゼン3. 7 gを得た。

【0130】質量分析値(m/z): 416 [(M-H)<sup>-</sup>] FAB/Neg

50

37

核磁気共鳴スペクトル (CDCI, TMS 内部標準)  
 $\delta$  : 6.72 - 7.05 (10H, m), 7.65 (2H, m), 8.14 (2H, br)

b) 1, 3-ビス [3-クロロ-4-(ヒドロキシミノメチル)フェノキシ]ベンゼン 3.7g のエタノール溶液 (50m1) に、アルゴン雰囲気下、0°Cにて、ボラン・ビリジン錯体 2.7m1, 10% 塩酸 5m1 を加え、同温にて4時間攪拌する。冷水 20m1 を加え 30分攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に飽和炭酸カリウム水 20m1, クロロホルム 100m1 を加え、有機層を分液後、水層をクロロホルム (20m1×3) で逆抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、2-クロロ-4-[3-[4-アミノメチル-3-クロロ)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキシアミン 2.5g の粗生成物を得た。

【0131】c) 2-クロロ-4-[3-[4-アミノメチル-3-クロロ)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキシアミン 2.5g のテトラヒドロフラン溶液 (30m1) に、アルゴン雰囲気下、0°Cにおいて、エトキシカルボニルイソシアナート 1.5m1 を加え 30分間攪拌する。さらに、1N水酸化ナトリウム水溶液 2.4m1 を加え、室温にて2時間攪拌する。溶媒を減圧留去した後、残渣に、1N 塩酸 10m1, クロロホルム 50m1 を加え、有機層を分液後、水層をクロロ

10

38

ホルム (10m1×3) で逆抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 96:4) にて精製することにより、1-[2-クロロ-4-[3-[3-クロロ-4-[3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]ベンジル]-3-エトキシカルボニルウレア 1.4gを得た。

【0132】質量分析値 (m/z) : 588 [(M-H)<sup>-</sup>] FAB/Neg

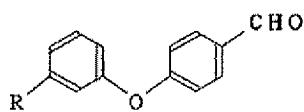
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.19 (3H, t, J = 7Hz), 4.11 (2H, q, J = 7Hz), 4.81 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.81 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.06 - 7.09 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8Hz), 7.46 (1H, d, J = 8Hz), 7.49 (1H, d, J = 8Hz), 7.56 (1H, d, J = 8Hz)

以下、表1～2に上記参考例により得られた化合物の化学構造式及び理化学的性状を、表3～6に上記実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

【0133】

【表1】



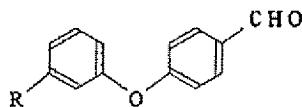
参考例 番号	R -	理化学的性状
2		質量分析値(m/z): 290(M <sup>+</sup> ) 核磁気共鳴スペクトル(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 6.73-6.74(1H, m), 6.78-6.81(1H, m), 6.83-6.86(1H, m), 7.03-7.15(5H, m), 7.31-7.38(3H, m), 7.85(2H, d), 9.92(1H, s)
3		質量分析値(m/z): 320(M <sup>+</sup> ) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4.48(2H, d, J=5.49Hz), 5.16(1H, t, J=5.49Hz), 6.73(1H, t, J=2.45Hz), 6.82-6.90(2H, m), 7.05(2H, d, J=8.54Hz), 7.17(2H, d, J=8.55Hz), 7.35(2H, d, J=8.55Hz), 7.42-7.47(1H, m), 7.93(2H, d, J=8.54Hz), 9.93(1H, s)
4		質量分析値(m/z): 336(MH <sup>+</sup> ) 核磁気共鳴スペクトル(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 6.81-7.17(7H, m), 7.36-7.54(1H, m), 7.88(2H, d), 8.23(2H, d), 9.95(1H, s)
5		質量分析値(m/z): 348(M <sup>+</sup> ) 核磁気共鳴スペクトル(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 3.90(3H, s), 6.79-6.80(1H, m), 6.88-6.92(2H, m), 7.03(2H, d), 7.10(2H, d), 7.40(1H, t), 7.86(2H, d), 8.03(2H, d), 9.94(1H, s)

[0134]

【表2】

41

42



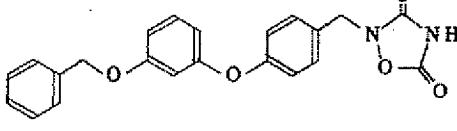
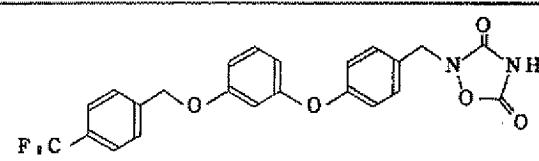
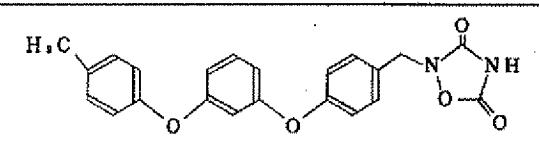
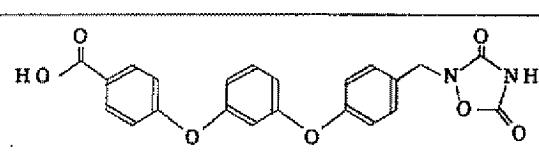
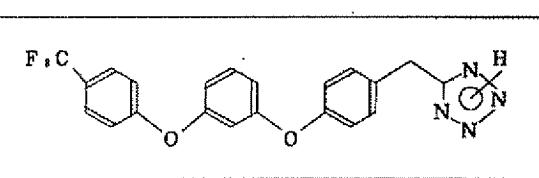
参考例 番号	R -	理 化 学 的 性 状
6		質量分析値(m/z): 304(M <sup>+</sup> ) GC/MS 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ : 5.12(2H, s), 6.69-6.73(1H, m), 6.80-6.83(1H, m), 6.90-6.94(1H, m), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.30-7.90(6H, m), 7.92(2H, d, J=8.54Hz), 9.93(1H, s)
7		質量分析値(m/z): 372(M <sup>+</sup> ) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 5.25(2H, s), 6.72-6.75(1H, m), 6.81-6.84(1H, m), 6.91-6.96(1H, m), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.36-7.41(1H, m), 7.66(2H, d, J=7.94Hz), 7.75(2H, d, J=7.94Hz), 7.91(2H, d, J=8.54Hz), 9.93(1H, s)
8		質量分析値(m/z): 304(M <sup>+</sup> ) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 2.29(3H, s), 6.70-6.71(1H, m), 6.80-6.87(2H, m), 6.98(2H, d, J=8.54Hz) 7.16(2H, d, J=8.54Hz), 7.21(2H, d, J=8.54Hz), 7.41-7.45(1H, m), 7.92(2H, d, J=8.54Hz) 9.93(1H, s)

[0135]

【表3】

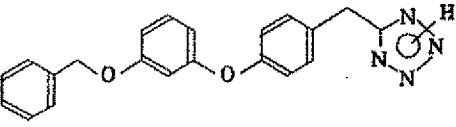
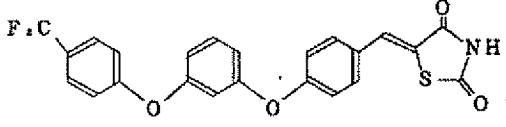
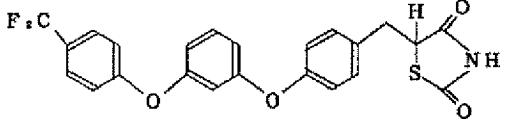
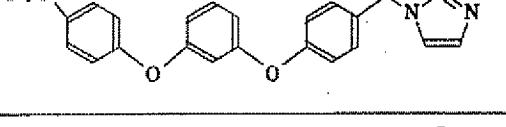
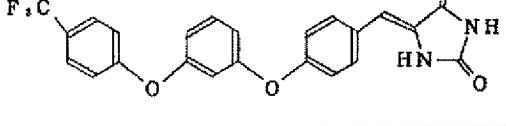
[0136]

[表4]

実施例 番号	化 学 構 造 式
6	
7	
8	
9	
10	

[0137]

【表5】

実施例番号	化学構造式
1.1	
1.2	
1.3	
1.4	
1.5	

[0138]

【表6】

49

50

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 0 7 D 233/60  
233/64  
233/78  
249/12  
257/04  
263/44  
277/34  
285/08

識別記号 庁内整理番号  
103  
103  
508  
B

5

技術表示箇所

(72)発明者 鈴木 貴之  
茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ  
一筑波223号

(72)発明者 恩田 健一  
茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ  
一筑波407号

(72)発明者 緒谷 徹  
茨城県つくば市松代3丁目24番地 4-  
603  
(72)発明者 野城 修  
茨城県竜ヶ崎市長山6-15-9